



ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

52

Klasse: 30 f, 6

51

Int.Cl.: A 61 K 29/02

19

OE PATENTSCHRIFT

11 Nr. 320139

73

Patentinhaber:

CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT IN LINZ

54

Gegenstand:

Röntgenkontrastmittel

61

Zusatz zu Patent Nr.

62

Ausscheidung aus:

22 21

Angemeldet am:

31. Juli 1972, 6599/72

23

Ausstellungspriorität:

33 32 31

Unionspriorität:

42

Beginn der Patentdauer: 15. April 1974

Längste mögliche Dauer:

45

Ausgegeben am:

27. Jänner 1975

72

Erfinder:

Dr. Werner Obendorf, Ing. Ernst Schwarzingler,
Josef Krieger und Dr. Irmgard Lindner in Linz

60

Abhängigkeit:

56

Druckschriften, die zur Abgrenzung vom Stand der Technik in Betracht gezogen wurden:

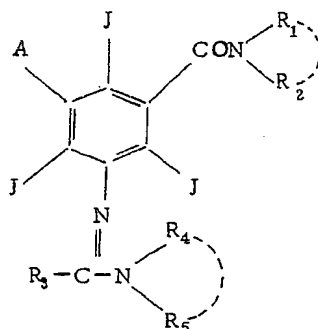
DT-AS

1 212 682

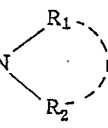
FR-PS

6 993 M

Gegenstand der Erfindung sind Röntgenkontrastmittel, die als schattengegebende Substanzen neue Derivate von trijodierten Aminobenzolcarbonsäuren der allgemeinen Formel



(I)

in der A ein Wasserstoffatom, eine Carboxylgruppe oder die Gruppe $-\text{CON}$ , R_1 ein Wasserstoffatom,

- 5 eine gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituierte Alkylgruppe, eine Alkenyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe, R_2 einen niederen Alkyl- oder Alkenylrest oder den Rest $-\text{R}_6$, COOH bedeuten oder die Reste R_1 und R_2 gemeinsam mit dem N-Atom einen 5- oder 6gliedrigen gesättigten heterocyclischen Rest darstellen, der durch O unterbrochen sein kann, R_3 Wasserstoff oder einen gegebenenfalls durch eine Alkoxy- oder Carboxylgruppe substituierten niederen Alkylrest, R_4 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest, R_5 einen Alkyl-, Alkenyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Alkoxyalkylrest oder R_4 und R_5 gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest darstellen, der zusätzlich Sauerstoff enthalten kann und R_6 einen gegebenenfalls verzweigten Alkylrest bedeutet, wobei im Falle, daß R_2 einen niederen Alkylrest darstellt, entweder A eine Carboxylgruppe oder R_3 einen durch eine Carboxylgruppe substituierten Alkylrest bedeuten, deren niedere Alkylester oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salze im Gemisch mit inerten Streck- und/oder Verdünnungsmitteln enthalten,
- 15 Auf Grund des amphoteren Charakters der Verbindungen der Formel (I) kann es sich sowohl um Salze mit anorganischen oder organischen Basen bzw. mit anorganischen oder organischen Säuren handeln.

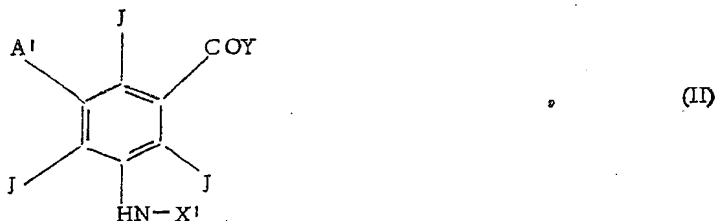
Besonders bevorzugt sind dabei Verbindungen der Formel (I), bei denen R_1 Wasserstoff, einen Alkyl- oder Alkenylrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyalkylrest mit maximal 6 Kohlenstoffatomen, einen Benzyl- oder Phenylrest, R_2 einen Alkylrest oder Alkenylrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen, einen Essigsäure-, Propionsäure-, α - oder β -Methylpropionsäure-, α -Äthylpropionsäure-, Buttersäure- oder Capronsäurerest, R_3 Wasserstoff, einen Alkylrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkylencarbonsäurerest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen, R_4 einen Alkyl- oder Alkenylrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen, einen Methoxypropyl-, Benzyl- oder Phenylrest oder gemeinsam mit R_5 , das sonst wie oben definiert ist, und dem Stickstoffatom, einen Piperidino- oder Morpholinorest und A Wasserstoff bedeuten, mit der Maßgabe, daß R_3 einen Alkylencarbonsäurerest darstellt, wenn R_2 ein Alkyl- oder Alkenylrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen ist, wobei auch deren Salze und niedere Alkylester mit einbezogen sind.

Verbindungen mit chemisch ähnlicher Struktur sind aus der deutschen Patentschrift Nr. 1212682 bekannt. Es sind Hydroxyester, die sich von der 3-Aminotrijodphenyl-propionsäure ableiten und als besonders geeignet für die Myelographie genannt werden. Aus der franz. Patentschrift Nr. 6.993 M sind 3-Aminotrijodbenzyl-derivate bekannt, die ebenfalls Röntgenkontrastmittel darstellen, die für Cholecystographie geeignet sind.

Die neuen Verbindungen werden als schattengegebende Komponenten in Röntgenkontrastmitteln zur Sichtbarmachung der Gallenblase, die sich durch niedrige Toxizität, gute Resorbierbarkeit und rasche Eliminierung aus dem Körper auszeichnen, verwendet. Es handelt sich dabei meist um sogenannte Schnellcholecystographiemittel, die binnen 5 h nach der Eingabe bereits zu 80% und mehr ausgeschieden sind, so daß Verabreichung und Untersuchung an einem Tag vorgenommen werden können. Manche Verbindungen dieser Gruppe können auch in intravenösen Kontrastmitteln eingesetzt werden, so ist z.B. die Verbindung $\text{N}-[3-(1'-3''\text{-Oxapenta-methylenamino})-2,4,6\text{-trijodbenzoyl}]-\beta\text{-amino-propionsäure}$ mit einer Toxizität i.v. von 1,75 g/kg sowohl in peroralen als auch in intravenösen Gallenkontrastmitteln einsetzbar, eine Kombination, die sehr selten ist. Die Verbindung zeigt nach i.v. Gabe eine Maximalkonzentration in der Galle von etwa 900 mg % nach i.d.-Gabe von etwa 760 mg % und ist im letzteren Falle nach 5 h zu 79% ausgeschieden. Für die gute Eliminierbarkeit spricht auch die niedrige Eiweißbindung, die meist unter 50% liegt. Neben diesem und anderen Verbindungen mit Oxapentamethylengruppierung mit günstigen Eigenschaften, wie z.B. der $\text{N}-[3-(1',3''\text{-Oxapenta-methylenamino-äthylidenamino})-2',4',6'\text{-trijodbenzoyl}]-\beta\text{-amino-}\alpha\text{-methylpropionsäure}$ mit einer i.v. Toxizität von 1,27 g/kg und einer 89%igen Ausscheidung nach 5 h wären aber auch beispielsweise noch die Verbindungen $\text{N}-[3-(1'\text{-Dimethylamino-äthylidenamino})-2,4,6\text{-trijodbenzoyl}]-\beta\text{-amino-}\alpha\text{-methylpropionsäure}$, $\text{N}-[3-(1'\text{-Dimethylamino-äthylidenamino})-2,4,6\text{-trijodbenzoyl}]-\text{N}-(\gamma\text{-methoxy-propyl})-\beta\text{-amino-propionsäure}$ und $\text{N}-[3-(1'$

- Äthylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl -N-methyl-β-aminopropionsäure wegen ihrer guten Eigenschaften zu nennen.

Die schattengebenden Substanzen der erfindungsgemäßen Röntgenkontrastmittel können erhalten werden, indem man Derivate von trijodierten Aminobenzolcarbonsäuren der allgemeinen Formel

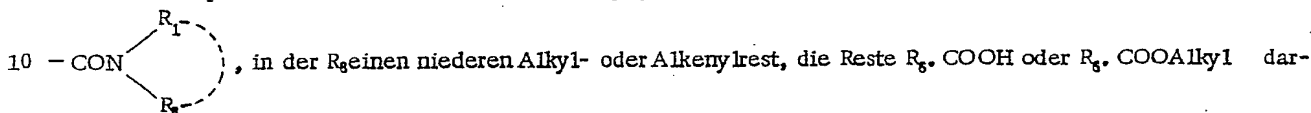


mit Verbindungen der allgemeinen Formel



wobei in Formel (II) Y ein Halogenatom oder den Rest $-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$, A' ein Wasserstoffatom, eine gegebenen-

falls durch aliphatische Alkohole veresterte Carboxylgruppe, eine Säurechloridgruppe oder die Gruppe



stellt oder R_5 gemeinsam mit R_1 und N einen 5- oder 6gliedrigen gesättigten heterocyclischen Rest bildet, der durch Sauerstoff unterbrochen sein kann und in den Formeln (II) und (III) einer der Reste X' und X'' als Wasserstoff, der andere als der Rest $-\text{COR}_6$ definiert ist, wobei R_6 Wasserstoff oder einen gegebenenfalls durch eine Alkoxy-, Carboxyl- oder Carboalkoxygruppe substituierten niederen Alkylrest bedeutet, wobei in den Formeln (II) und (III) R_1 , R_4 , R_5 und R_6 wie in Formel (I) definiert sind und im Falle, daß R_3 einen niederen Alkylrest darstellt, entweder A' eine Carboxylgruppe oder deren Alkylester oder R_3 einen durch eine Carboxy- oder Carboalkoxygruppe substituierten Alkylrest bedeutet, mit mindestens 1 Mol an Halogeniden des 5wertigen Phosphors, vorzugsweise in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, umgesetzt, in den erhaltenen Verbindungen bzw. deren Hydrochloriden in der Kerncarboxylgruppe vorhandene Säurechloridgruppen anschließend mit Aminen der Formel



in der R_1 und R_3 wie oben angegeben definiert sind, umgesetzt und vorhandene Estergruppen gewünschtenfalls verseift.

Die so erhaltenen Verfahrensprodukte können als freie amphotere Verbindung, als Ester oder als Salze sowohl mit Basen als auch mit Säuren isoliert werden.

Das Verfahren kann in zwei wesentlichen Varianten durchgeführt werden. Gemäß einer Variante werden Verbindungen der Formel (II), in denen X' ein Wasserstoffatom darstellt, also 3-Amino-2,4,6-trijodbenzoylchlorid oder davon abgeleitete 3-Amino-2,4,6-trijodbenzoesäureamide mit Säureamiden der Formel (III), in welcher also X'' den Rest $\text{R}_6\text{CO}-$ darstellt, umgesetzt. Die Reaktionstemperatur kann hierbei 20 bis 100°C betragen, wobei erhöhte Temperatur die Umsetzung beschleunigt. Zweckmäßig wird hierbei in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol, Chloroform, Äther, Essigester oder Dioxan gearbeitet. Auch das Amid der Formel (III), das dann im Überschuß vorliegen muß, kann als Lösungsmittel dienen. Als Halogenid des Phosphors wird in diesem Fall bevorzugt POCl_3 eingesetzt, das zweckmäßig in einer Menge von mindestens 1 Mol POCl_3 pro Mol Verbindung der Formel (II) eingesetzt wird.

Es kann aber auch die Säureamidgruppe am Benzolkern gebunden sein und die Reaktion mit einem Amin

der Formel (III) ($X=H$) durchgeführt werden. Bei dieser Verfahrensvariante empfiehlt es sich, bei Zimmertemperatur und in Gegenwart von mindestens 1 Mol Phosphorpentachlorid pro Mol Verbindung der Formel (II) zu arbeiten, wobei sich chlorierte Kohlenwasserstoffe als Lösungsmittel besonders bewährt haben.

Das Produkt der Umsetzung beider Verfahrensvarianten kann sowohl als Hydrochlorid oder als Base isoliert werden, welche letztere durch Alkalisieren der Reaktionslösung freigesetzt wurde. Ist Y in Formel (II) ein Halogenatom, muß anschließend die Säurechloridgruppe in die Amidgruppe übergeführt werden, was durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen leicht möglich ist. Ist auch A' in Formel (I) eine Säurechloridgruppe, so wird auch diese gleichzeitig in die Amidgruppe verwandelt, was in der Bemessung der Menge des Amins der Formel (IV) zu berücksichtigen ist.

Im Molekül vorhandene Estergruppen können dann anschließend auf übliche Weise verseift werden. Die erhaltenen Verbindungen können aus der meist alkalischen Verseifungslösung als Salze der Säuren oder freie Säuren gewonnen werden. Sie können aber auch als Salze mit Säuren isoliert werden. Besonders günstig gestaltet sich die Gewinnung der freien Carbonsäuren der Formel (I), wenn man die wäßrige Lösung des Salzes dieser Carbonsäuren der Formel (I) oder auch die Salze dieser Verbindungen mit Säuren mittels Säuren oder Basen auf dem Eigen-pH der freien Amidincarbonensäure einstellt. Diese fallen dann meist als amorphe Produkte aus und können, falls nötig, durch Umkristallisieren gereinigt werden. Die Schmelzpunkte der amorphen Produkte sind nicht charakteristisch.

Als geeignete Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bieten sich vor allem Natrium-, Lithium- und Ammoniumsalze, Salze der Erdalkalimetalle und Salze von ungiftigen organischen Basen wie Glucosamin, Methylglucosamin, Äthanolamin, Diäthanolamin, Glucamin und Methylglucamin an.

Als Salze der Amidine, auch der Ester, werden beispielsweise die Chlorhydrate, Sulfate, Acetate, Fumarate, Succinate und Tartrate verwendet.

Auf Grund der Struktur können Isomeren auftreten. Die einzelnen Isomeren können so beständig sein, daß sie rein isoliert werden können. Diese Isomeren sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die Verbindungen der Formel (II), (III) und (IV) sind bekannt und nach literaturbeschriebenen Methoden zugänglich. Es sei in diesem Zusammenhang auf die österr. Patentschriften Nr. 209895 und Nr. 224264 sowie auf die deutschen Patentschriften Nr. 1117135 und Nr. 1082368 verwiesen.

Die neuen Verbindungen können in Röntgenkontrastmitteln oral in Form von Tabletten, Dragees, Pulvern, Granulaten, in Kapseln abgefüllt oder als Brausepulver verabreicht werden. In diesen Präparaten können sowohl freie Säuren als auch Salze mit Basen oder Säuren eingesetzt werden. Für die intravenöse Verabreichung dienen in erster Linie die wäßrigen Lösungen von Salzen mit anorganischen oder organischen Basen.

Die Herstellung der Wirkstoffe der Formel (I) gelingt beispielsweise nach folgender Vorschrift:

133,3 g 3-Amino-2,4,6-trijodbenzoylchlorid werden in Toluol gelöst, 37,5 ml Dimethylformamid und 31,3 ml $POCl_3$ zugefügt und die Lösung anschließend 1 h rückflußgekocht. Das dabei anfallende Hydrochlorid des 3-Dimethylaminomethylenimino-2,4,6-trijodbenzoylchlorid wird nach dem Erkalten abgesaugt und mit Äther gewaschen. Dann überschichtet man dieses Produkt mit Äther, setzt Wasser zu und läßt unter Eiskühlung und guter Rührung 250 ml einer 4 n NaOH zutropfen. Nach Abtrennen der ätherischen Schicht wird diese mit Eiswasser gewaschen, über NaCl getrocknet und eingedampft. Der ölige Eindampfstoff wird in heißem Cyclohexan gelöst, mit Aktivkohle behandelt und die Lösung klarfiltriert. Beim langsamen Erkalten kristallisieren daraus 123,37 g gelbes 3-Dimethylaminomethylenamino-2,4,6-trijodbenzoylchlorid, Fp. = 100 bis 105°C.

58,8 g des erhaltenen Säurechlorids werden in Chloroform gelöst und die Lösung von 30,0 g N-Allyl- β -aminopropionsäuremethylester in Chloroform zugefügt. Das Reaktionsgemisch beginnt zu kochen, zur Vervollständigung der Reaktion wird noch 2 h unter Rückfluß gekocht, dann die Lösung mit Wasser, 5%iger Weinsäure und K_2CO_3 -Lösung gewaschen, über $CaCl_2$ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol heiß gelöst, es kristallisieren 30,0 g N-(3-Dimethylaminomethylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)-N-allyl- β -aminopropionsäuremethylester vom Fp. = 86 bis 98°C, bei Einengen der Mutterlauge auf ein Drittel weitere 22,0 g vom Fp. = 85 bis 100°C.

25 g des Esters werden in überschüssiger, wäßriger NaOH bei 80°C verseift, die erhaltene Lösung klarfiltriert und kalt mit HCl auf pH 6 gestellt. Die amorphe Fällung wird unter Eiswasser zerrieben, abgesaugt und im Exsiccator getrocknet. Die Ausbeute beträgt 22,0 g amorphe N-(3-Dimethylaminomethylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)-N-allyl- β -aminopropionsäure. Fp. = 94 bis 106°C.

Für die zweite Verfahrensvariante kann folgendes Beispiel gegeben werden:

32,8 g N-(3-Acetyl-amino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionsäuremethylester werden in Methylchlorid gelöst und 13,35 g PCl_5 zugesetzt. Diese Suspension wird 17 h gerührt, wobei die Reaktionsprodukte allmählich in Lösung gehen, unter Eiskühlung wird dann solange Morpholin bis zur bleibend alkalischen Reaktion zugefügt. Nach ca. 45 h Stehen bei Zimmertemperatur wird vom angefallenen Kristallat abgesaugt und das Filtrat mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Eindampfstoff, 43,5 g helles Öl, wird wie in vorhergehenden Versuchen in wäßrig-methanolischer NaOH verseift und aus wäßriger Lösung mit HCl die N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methylpropionsäure gefällt. Ausbeute 15,8 g.

In analoger Weise können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)-N-phenyl- β -aminopropionsäure, Fp. = 92 bis 116°C
- N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)- ϵ -amino-capronsäure, Fp. = 90 bis 100°C
- 5 N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)- ϵ -amino-capronsäuremethylester, Fp. = 139 bis 142°C
- N-[3-(1'-Dimethylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-(γ '-methoxypropyl)- β -aminopropionsäure, Fp. = 90 bis 110°C
- N-[3-(1'-Phenylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-methyl- β -amino- α -methylpropionsäure
- 10 Fp. = 142 bis 166°C
- N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -aminopropionsäure, Fp. = 133 bis 145°C
- N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methylpropionsäure, Fp. = 131 bis 148°C
- 15 N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-aminoessigsäure, Fp. = 265 bis 270°C. Zers.
- N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-propylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methylpropionsäure, Fp. = 130 bis 145°C
- 3-(3'-N-Methyl-carbamyl-2',4',6'-trijodanilino)-3-dimethylamino-propyliden-(3)-carbonsäure vom Fp. = 264 bis 268°C
- 3-(3'-N-Methyl-carbamyl-2',4',6'-trijodanilino)-3-(3"-oxapentamethylenamino)-propyliden-(3)-carbonsäure, Fp. = 265 bis 270°C
- 3-Dimethylaminomethylenamino-5-N-methyl-carbamyl-2,4,6-trijodbenzoesäure-Chlorhydrat, Fp. = ab 300°C (Zers.)
- 25 Hydrochlorid der N-3-(1'-Dimethylamino-äthylidenamino)-5-N-methyl-carbamyl-2,4,6-trijodbenzoyl- β -amino- α -methyl-propionsäure, Fp. = 266 bis 273°C
- N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)-N-äthyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 105 bis 125°C
- N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)aminoessigsäure, Fp. = 256 bis 259°C
- 30 N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)-N-methylaminoessigsäure, Fp. = 135 bis 140°C
- N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -aminopropionsäure, Fp. = 208 bis 214°C
- N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)-N-methyl- β -aminopropionsäure, Fp. = 138 bis 150°C
- N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)-N-isopropyl- β -aminopropionsäure, Fp. = 125 bis 135°C
- 35 N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)-N-(γ '-methoxypropyl)- β -aminopropionsäure, Fp. = 158 bis 164°C
- N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)- β -amino- α -methylpropionsäure, Fp. = 110 bis 125°C
- 4 N-[3-(3'-Oxapentamethylenamino-methylenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -propionsäure, Fp. = 123 bis 140°C
- N-[3-(1'-Äthylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-methyl- β -aminopropionsäure, Fp. = 133 bis 149°C
- N-[3-(1'-Äthylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-allyl- β -aminopropionsäure, Fp. = 122 bis 139°C
- 45 N-[3-(1'-Äthylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -propionsäure, Fp. = 148 bis 157°C
- N-[3-(1'-Dimethylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-allyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 199 bis 200°C
- N-[3-(1'-Dimethylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methyl-propionsäure, Fp. = 159 bis 166°C
- 50 N-[3-(1'-Dimethylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-methyl- β -amino- α -methyl-propionsäure, Fp. = 181 bis 187°C
- N-[3-(1'- γ '-Methoxypropylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methyl-propionsäure, Fp. = 120 bis 135°C
- 55 N-[3-(1'-Phenylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-allyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 135 bis 146°C
- N-[3-(1'-Phenylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-(3"-methoxypropyl)- β -amino-propionsäure, Fp. = 120 bis 131°C

- N-[3-(1'-Phenylamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methyl-propionsäure, Fp. = 153 bis 180°C
- N-[3-(1'-Pentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-allyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 148 bis 158°C
- 5 N-[3-(1'-Pentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-(γ '-methoxypropyl)- β -amino-propionsäure, Fp. = 87 bis 120°C
- N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-methyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 154 bis 158°C
- 10 N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-äthyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 130 bis 138°C
- N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-allyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 120 bis 128°C
- N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-isopropyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 140 bis 152°C
- 15 N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-(γ '-methoxypropyl)- β -amino-propionsäure, Fp. = 109 bis 115°C
- N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-benzyl- β -amino- α -methyl-propionsäure, Fp. = 191 bis 196°C
- 20 N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-propyl- β -amino-buttersäure, Fp. = 125 bis 155°C
- N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -äthyl-propionsäure, Fp. = 125 bis 130°C
- N-[3-(1'-Diäthylamino-propylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-methyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 80 bis 115°C
- 25 N-[3-(1'-Diäthylamino-propylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-(γ '-methoxypropyl)- β -amino-propionsäure, (klebriges Produkt)
- N-[3-(1'-Diäthylamino-propylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-allyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 93 bis 105°C
- 30 N-[3-(1'-Diäthylamino-propylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]- β -amino- α -methyl-propionsäure, Fp. = 113 bis 123°C
- N-[3-(1'-Diäthylamino-propylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-methyl- β -amino- α -methyl-propionsäure, Fp. = 105 bis 115°C
- N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-propylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-methyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 114 bis 125°C
- 35 N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-propylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-äthyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 110 bis 125°C
- N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-propylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-allyl- β -amino-propionsäure, Fp. = 110 bis 125°C
- N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-propylidenamino)-2,4,6-trijodbenzoyl]-N-methyl- β -amino- α -methyl-propionsäure, Fp. 128 bis 140°C
- 40 3-(3'-N-Allyl-carbamyl-2',4',6'-trijodanilino)-3-methylamino-propyliden-(3)-carbonsäure, Fp. = 125 bis 134°C
- 3-(3'-N-Methyl-carbamyl-2',4',6'-trijodanilino)-3-diäthylamino-propyliden-(3)-carbonsäure, Fp. = 209 bis 213°C
- 45 3-(3'-N-Äthyl-carbamyl-2',4',6'-trijodanilino)-3-diäthylamino-propyliden-(3)-carbonsäure, Fp. = 118 bis 128°C
- 3-(3'-N-Allyl-carbamyl-2',4',6'-trijodanilino)-3-diäthylamino-propyliden-(3)-carbonsäure, Fp. = 109 bis 130°C
- 50 3-[3'-(3"-Oxapentamethylen-carbamyl)-2',4',6'-trijodanilino]-3-diäthylamino-propyliden-(3)-carbonsäure, Fp. = 142 bis 150°C
- 3-[3'-(3"-Oxapentamethylen-carbamyl)-2',4',6'-trijodanilino]-3-(3'''-oxapentamethylenamino)-propyliden-(3)-carbonsäure, Fp. = 145 bis 155°C
- 3-(1'-Dimethylamino-äthylidenamino)-5-N-methylcarbamyl-2,4,6-trijodbenzoesäure-hydrochlorid, Fp. = 243 bis 249°C Zers.
- 55 Durch Behandlung mit Alkalihydroxyden oder Lösungen von organischen Aminen lassen sich die Säuren in die entsprechenden Salze überführen. Man isoliert die Salze durch Eindampfen als amorphes Produkt, durch Kristallisation aus geeigneten Lösungsmitteln wie Wasser oder Alkohole oder durch Fällung mittels Lösungsmittel aus ihren Lösungen, Z. B. kann das Na-Salz N-(3-Dimethylamino-methylenamino-2,4,6-trijodbenzoyl)-aminoessigsäure mit Azeton aus der wäßrigen Lösung gefällt werden; Fp. = 190 bis 207°C.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Beispiel 1: 2,5 kg N-(3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2',4',6'-trijodbenzoyl]-β-amino-α-methyl-propionsäure werden mit 1 l Stärkekleister, enthaltend 50 g Maisstärke, angeteigt, in der Maschine granuliert und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Granulat mit 0,25 kg Maisstärke und 12 g Mg-Stearat vermischt und zu Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 500 mg verpreßt.

Beispiel 2: Werden Dragees erwünscht, so wird das im Beispiel 1 angegebene Granulat durch Auftragen von Zuckersirup (20% des Eigengewichtes) dragiert und nachfolgend gewachst.

Beispiel 3: Das Na-Salz der N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2',4',6'-trijodbenzoyl]-β-amino-α-methylpropionsäure wird zu 500 mg in Gelatinekapseln abgefüllt. Für die maschinelle Abfüllung wird das Salz mit Erdnußöl zu einer fließfähigen Paste verarbeitet. Statt des Na-Salzes kann auch die freie Säure in fein verteilter Form eingesetzt werden.

Beispiel 4: Für die Herstellung eines Brausegranulates werden 300 g Na-Salz der N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2',4',6'-trijodbenzoyl]-β-amino-propionsäure, 337,5 g Weinsäure, 1,22 g Polyoxystearat, 1,22 g Na-Laurylsulfonat, 300 g Staubzucker und 265 g Na-Carbonat gut gemischt, mit Alkohol angefeuchtet und zu einem Granulat verarbeitet. Die angegebene Menge reicht für 100 Portionen.

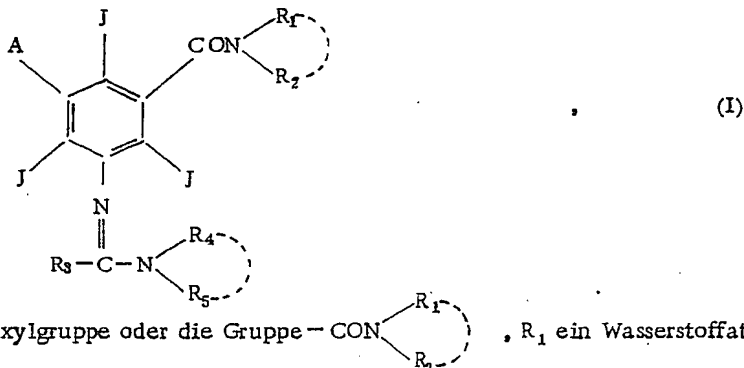
Beispiel 5: 300 g N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2',4',6'-trijodbenzoyl]-β-amino-α-methyl-propionsäure, 275 g Zucker, 2,5 g Texapon, 7,5 g Zitronensäure, 10 g Polyfibron und 5 ml Orangenessenz werden gründlich homogenisiert und in Portionen zu 6 g abgefüllt. Vor der Applikation wird in Wasser aufgeschüttelt und oral eingenommen.

Beispiel 6: Das in Beispiel 3 angegebene Salz wird in Form einer konzentrierten Lösung in Polyäthylenglykol 300 in Gelatinkapseln abgefüllt. Wirkstoffgehalt der Kapseln 500 mg.

Beispiel 7: 697,0 g N-[3-(1'-3"-Oxapentamethylenamino-äthylidenamino)-2',4',6'-trijodbenzoyl]-β-amino-propionsäure werden in einer wäßrigen Lösung von 193,2 g N-Methylglucamin aufgenommen und auf 2323 ml mit bidestilliertem Wasser aufgefüllt. Die Lösung wird nach Feinfiltration in Ampullen zu 10 bis 20 ml abgefüllt und sterilisiert. Sie ist für Injektionszwecke geeignet und hat einen Gehalt von 30 g an freier Säure pro 100 ml Lösung.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Röntgenkontrastmittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als schattengebende Substanz neue Derivate von trijodierten Aminobenzolcarbonsäuren der allgemeinen Formel



in der A ein Wasserstoffatom, eine Carboxylgruppe oder die Gruppe $-\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$, R_1 ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituierte Alkylgruppe, eine Alkenyl-, Aralkyl- oder eine Arylgruppe, R_2 einen niederen Alkyl- oder Alkenylrest oder den Rest $-\text{R}_6$, COOH bedeuten oder die Reste R_1 und R_2 gemeinsam mit dem N-Atom einen 5- oder 6gliedrigen gesättigten heterocyclischen Rest darstellen, der durch O unterbrochen sein kann, R_3 Wasserstoff oder einen gegebenenfalls durch eine Alkoxy- oder Carboxylgruppe substituierten niederen Alkylrest, R_4 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest, R_5 einen Alkyl-, Alkenyl-, Aralkyl-, Aryl oder Alkoxyalkylrest oder R_4 und R_5 gemeinsam mit dem Stickstoff einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Rest darstellen, der zusätzlich Sauerstoff enthalten kann und R_6 einen gegebenenfalls verzweigten Alkylrest bedeutet, wobei im Falle, daß R_2 einen niederen Alkylrest darstellt, entweder A eine Carboxylgruppe oder R_3 einen durch eine Carboxylgruppe substituierten Alkylrest bedeuten, deren niedere Alkylester oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salze mit anorganischen oder organischen Basen oder Säuren im Gemisch mit inerten Streck- und/oder Verdünnungsmitteln enthält.

2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (I) R_1 Wasserstoff, einen Alkyl- oder Alkenylrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyalkylrest mit maximal 6 Kohlenstoffatomen, einen Benzyl- oder Phenylrest, R_2 einen Alkylrest oder Alkenylrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen, einen Essigsäure-, Propionsäure-, α- oder β-Methylpropionsäure-, α-Äthyl-propionsäure-, Buttersäure- oder Ca-

pronsäurerest, R_3 Wasserstoff, einen Alkylrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkylencarbonsäurerest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen, R_5 einen Alkyl- oder Alkenylrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen, einen Methoxypropyl-, Benzyl- oder Phenylrest oder gemeinsam mit R_4 , das sonst wie in Anspruch 1 definiert ist und dem Stickstoffatom, einen Piperidino- oder Morpholinorest und A Wasserstoff bedeuten mit der Maßgabe, daß R_3 einen Alkylencarbonsäurerest darstellt, wenn R_2 ein Alkyl- oder Alkenylrest mit maximal 4 Kohlenstoffatomen ist.

3. Mittel gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I) R_2 den Rest R_7
 $-\text{CH}_2-\underset{\text{R}_7}{\text{CH}}-\text{COOH}$ mit R_7 als Wasserstoff, die Methyl- oder Äthylgruppe R_3 Wasserstoff, Methyl- oder Äthyl und R_4 und R_5 Methyl oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom den Morpholinorest darstellen sowie R_1 und A wie in
 10 Anspruch 2 definiert sind.

4. Mittel gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (I) R_1 Wasserstoff, R_2 Methyl, Äthyl- oder Allyl, R_3 den Äthylen- oder α -Methyläthylencarbonsäurerest und R_4 und R_5 je Methyl oder Äthyl bedeuten und A wie in Anspruch 2 definiert ist.